



Kuksa, L; Riekstina, V; Leimane, V; Ozere, I; Skenders, G; Van den Bergh, R; Kremer, K; Acosta, CD; Harries, AD (2014) Multi- and extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia: trends, characteristics and treatment outcomes. *Public health action*, 4 (Suppl 2). S47-53. ISSN 2220-8372 DOI: <https://doi.org/10.5588/pha.14.0041>

Downloaded from: <http://researchonline.lshtm.ac.uk/2312417/>

DOI: [10.5588/pha.14.0041](https://doi.org/10.5588/pha.14.0041)

Usage Guidelines

Please refer to usage guidelines at <http://researchonline.lshtm.ac.uk/policies.html> or alternatively contact researchonline@lshtm.ac.uk.

Available under license: <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/igo/>



SORT IT SUPPLEMENT: TB IN EASTERN EUROPE, 2012–2014

Multi- and extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia: trends, characteristics and treatment outcomes

L. Kuksa,^{1,2} V. Riekstina,¹ V. Leimane,¹ I. Ozere,^{1,2} G. Skenders,¹ R. Van den Bergh,³ K. Kremer,⁴ C. D. Acosta,⁴ A. D. Harries^{5,6}

<http://dx.doi.org/10.5588/pha.14.0041>

Setting: Drug-resistant tuberculosis (TB) is an important public health problem in Latvia.

Objective: To document trends, characteristics and treatment outcomes of registered patients with multi-drug-resistant (MDR-) and extensively drug-resistant (XDR-) TB in Latvia from 2000 to 2010.

Design: A retrospective national cohort study.

Results: Of 1779 patients, 1646 (92%) had MDR- and 133 (8%) XDR-TB. Over 11 years, the proportion of XDR-TB among MDR-TB patients increased from 2% to 18%. Compared to MDR-TB patients, those with XDR-TB were significantly more likely to have failed MDR-TB treatment (OR 8.4, 95%CI 4.3–16.2), have human immunodeficiency virus infection (OR 3.2, 95%CI 1.8–5.7), be illegal drug users (OR 5.7, 95%CI 2.6–11.6) or have had contact with MDR-TB patients (OR 1.9, 95%CI 1.3–2.8). Cure rates for XDR-TB were 50%. Compared with MDR-TB patients, those with XDR-TB had a higher risk of treatment failure (29% vs. 8%, respectively, $P < 0.001$). Unfavourable treatment outcomes were significantly associated with being male; having smear-positive disease; pulmonary cavities; failure, default or relapse after previous MDR-TB treatment; and a history of incarceration.

Conclusion: More MDR-TB in Latvia is now also XDR-TB. This study identified several risk factors for XDR-TB and, for unfavourable treatment outcomes, highlighting the importance of early diagnosis and appropriate management of MDR-/XDR-TB.

Latvia in 2000. Since then, according to the TB registry data, there has been a progressive increase in XDR-TB in the country. XDR-TB is difficult and expensive to treat, requiring first-, second- and third-line drugs that are less well tolerated by patients than MDR-TB drugs. The newer anti-tuberculosis drugs, such as bedaquiline and delamanid, which would allow newly designed and potentially effective treatment regimens, are also not available in the country. A study on drug-resistant TB in Latvia from 2000 to 2004 showed poor treatment outcomes, with cure rates of <40% for XDR-TB.⁴

Since this first report, no further studies on XDR-TB have been published in Latvia. In the meantime, Latvia has implemented various measures to improve treatment outcomes for XDR-TB patients. Drug susceptibility testing (DST) is performed for all culture-positive patients. In 2000, the country introduced BACTEC™ (BD, Sparks, MD, USA) for earlier diagnosis of MDR-TB. Newer generation fluoroquinolones such as moxifloxacin (MXF) and levofloxacin (LFX) and third-line medications such as linezolid, amoxicillin/clavulanic acid and clarithromycin, are included in the treatment regimens as soon as BACTEC results indicating pre-XDR-TB and XDR-TB are obtained. There is also adjuvant surgery for cavitary disease. Since 2008, Latvia has participated in several ICH-GCP (International Conference on Harmonisation/Good Clinical Practice) clinical trials. The impact of these measures has not been evaluated and up-to-date information about the trends, burden of disease and treatment outcomes of XDR-TB in Latvia is needed.

The aim of the present study was to document trends, characteristics and treatment outcomes of patients registered with MDR- and XDR-TB in Latvia over a 10-year period from 2000 to 2010.

METHODS

Study design

This was a retrospective national cohort study of MDR- and XDR-TB patients.

Setting

General setting

Latvia is a small country in Eastern Europe that shares borders with Lithuania, Estonia, Belarus and Russia, and a sea border with Sweden. It is a middle-income country with a gross domestic product per capita of

AFFILIATIONS

- 1 Riga East University Hospital TB and Lung Disease Centre, Riga, Latvia
- 2 Riga Stradins University, Riga, Latvia
- 3 Medical Department, Operational Center Brussels, Médecins Sans Frontières, MSF-Luxembourg, Luxembourg
- 4 Tuberculosis and M/XDR-TB Programme, Division of Communicable Diseases, Health Security & Environment, World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark
- 5 International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France
- 6 London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK

CORRESPONDENCE

Liga Kuksa
Riga Eastern Clinical University Hospital TB and Lung Disease Clinic
Riga, Latvia
Tel: (+37) 167 048 247
e-mail: liga.kuksa@aslimnica.lv

KEY WORDS

operational research; SORT IT; Europe; Latvia; XDR-TB

Latvia is a Baltic country in Eastern Europe with a population of about 2 million, according to the last census conducted in 2011. Tuberculosis (TB) is a major public health problem, with approximately 1000 cases registered per year and an estimated TB incidence rate of 53 per 100000 population per year.¹ Multidrug-resistant TB (MDR-TB, defined as TB resistant to at least isoniazid [INH] and rifampicin [RMP]) has been a major challenge. MDR-TB rates in the country increased to 14% of new cases and 54% of previously treated cases in 1997.² Since then, they have decreased in absolute numbers by a factor of about three, and in 2012, 11% of patients registered with new TB and 32% with previously treated TB had MDR-TB.¹

Extensively drug-resistant TB (XDR-TB, defined as MDR-TB plus resistance to a fluoroquinolone and one of three second-line injectables)³ was first reported in

Received 30 April 2014
Accepted 27 June 2014

PHA2014;4(3):S47–S53
© 2014 The Union

TABLE 1 Anti-tuberculosis drugs used for the treatment of MDR-TB and XDR-TB in Latvia

Drugs used for the treatment of MDR-TB: EMB, PZA, ofloxacin, kanamycin, CPM, PTH, cycloserine, PAS and thiacetazone.

Initial empirical MDR-TB treatment regimen: 8 months of a second-line injectable drug (CPM), LFX, PZA, EMB, PTH, terizidone and PAS, followed by an 18-month continuation phase with LFX, PZA, EMB, PTH, terizidone and PAS.

Individualised treatment is provided as soon as DST results are available.

XDR-TB treatment: individualised based on DST results. All XDR-TB patients receive moxifloxacin. In addition, the most common drugs that are added to the MDR-TB regimen include third-line drugs such as amoxicillin/clavulanate, linezolid, clarithromycin and/or imipenem/cilastatin.

MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis; XDR-TB = extensively drug-resistant TB; EMB = ethambutol; PZA = pyrazinamide; CPM = capreomycin; PTH = prothionamide; PAS = para-aminosalicylic acid; LFX = levofloxacin; DST = drug susceptibility testing.

approximately US\$8500 per year; the economy is mainly agricultural. The health system is funded largely through government taxation, with about 66 hospitals serving the population of 2.2 million. The average life expectancy at birth is 74 years, one of the lowest in the European Union. Clinically reported alcoholism is high, with over 20000 cases registered with health care institutions in 2012.⁵

TB control

The MDR-TB treatment programme was started in 1997 after DOTS expansion to the whole country, which was started in 1995. Diagnosis, registration, treatment and follow-up of all drug-susceptible and -resistant TB cases follow national guidelines, which are based on World Health Organization (WHO) treatment guidelines.^{6–8} TB services and treatment are offered free of charge to all patients. There is good surveillance and reporting of data: all patients newly diagnosed with TB and those under retreatment are registered in the National Tuberculosis Register. Patients with laboratory-confirmed MDR-TB are also registered in an MDR-TB patient database, which was used as the data source for the study. All patients are then followed up using treatment cards, with their results updated in the register. Nationwide data from treatment facilities are collated and reported in aggregate form on a quarterly basis.

In 2012, 993 TB cases were notified nationwide (87% case detection rate) and a 73% treatment success rate was reported among new smear-positive pulmonary TB

cases. In 2012, there were 110 patients with human immunodeficiency (HIV) associated TB, a significant increase over the previous year (74 patients).⁹ Of the 120 estimated MDR-TB cases in 2012, 110 were registered.¹

Diagnosis and management of MDR- and XDR-TB

Since 2000, all registered TB cases in the country have undergone culture and DST. All positive cultures undergo DST against first-line drugs; INH- and RMP-resistant cultures are assessed for second-line drug susceptibility. DST is centralised at the Mycobacteriology Laboratory at the Riga Eastern Clinical University Hospital, Riga, Latvia, and supervision is provided by the Supranational Reference Laboratory in Stockholm, Sweden. This includes regular participation in external quality assurance checks, with good results. Second-line DST was implemented for all MDR-TB cases in 1998 using solid Löwenstein-Jensen media and BACTEC™ 460TB (BD), which was then replaced by the Mycobacteria Growth Indicator Tube™ (MGIT) System (BD) in 2000. Since 2004, specimens from MDR-TB suspects have been tested using line-probe assays (LPAs) (INNO-LiPA™ Rif.TB, Innogenetics, Ghent, Belgium, from 2004 to 2006 and GenoType® MTB-DRplus, Hain Lifesciences, Nehren, Germany, since 2006). LPA results are used to modify treatment. Since 2010, Xpert® MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) has also been used; empirical second-line treatment is started immediately upon receipt of an RMP-resistant result.

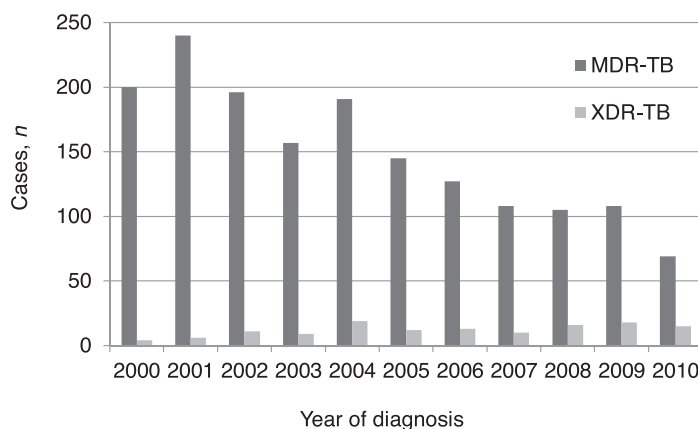


FIGURE All MDR- and XDR-TB patients registered annually in Latvia, 2000–2010. MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis; XDR-TB = extensively drug-resistant TB.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was conducted through the Structured Operational Research and Training Initiative (SORT IT), a global partnership led by the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases at the World Health Organization (WHO-TDR, Geneva, Switzerland). The specific SORT IT programme which resulted in this publication was jointly developed and implemented by WHO-TDR; the WHO Regional Office for Europe (Copenhagen, Denmark); the Operational Research Unit (LUXOR), Médecins Sans Frontières (MSF), Brussels Operational Center, Luxembourg; the Centre for Operational Research, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union), Paris, France; The Union South-East Asia Regional Office, New Delhi, India. We are grateful for the support of the WHO Country Office in Tallinn, Estonia and the Estonia National Institute for Health and Development (Tallinn, Estonia) in hosting the training workshops. We also appreciate the active involvement of the WHO Country Office and the Ministry of Health in the selection of candidates for training in operational research and identification of research projects. The programme was funded by the United States Agency for International Development (USAID) through a grant managed by WHO-TDR. Additional support was provided by the WHO Regional Office for Europe, the Department for International Development, London, UK; and MSF. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. Conflict of interest: none declared. The authors alone are responsible for the content of this paper which may not necessarily represent the policies, decisions or views of the WHO. In accordance with WHO's open-access publication policy for all work funded by WHO or authored/co-authored by WHO staff members, the WHO retains the copyright of this publication through a Creative Commons Attribution IGO license (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/igo/legalcode>) which permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium provided the original work is properly cited.

TABLE 2 Demographic, clinical and social characteristics of patients registered with MDR- and XDR-TB, Latvia, 2000–2010

	MDR-TB <i>n</i> (%)	XDR-TB <i>n</i> (%)	OR (95%CI)	<i>P</i> value
Total	1646	133		
Sex				
Male	1247 (76)	86 (65)	1	
Female	399 (24)	47 (35)	1.7 (1.2–2.5)	<0.01
Age group, years				
<18	23 (1)	7 (5)	3.7 (1.5–8.9)	<0.01
18–34	453 (28)	43 (32)	1.2 (0.8–1.7)	
35–54	869 (53)	71 (54)	1	
≥55	301 (18)	12 (9)	0.5 (0.3–0.9)	0.02
Site of TB				
Pulmonary	1530 (93)	125 (94)	1	
Extra-pulmonary	18 (1)	4 (3)	2.7 (0.9–8.2)	
Both	98 (6)	4 (3)	0.5 (0.2–1.4)	
Smear status at start of treatment				
AFB smear-positive	842 (51)	79 (59)	1	
AFB smear-negative	804 (49)	54 (41)	0.7 (0.5–1.03)	
Cavitation at start of treatment				
No cavities	378 (23)	23 (17)	1	
Cavities (unilateral and bilateral)	1052 (64)	90 (68)	1.4 (0.9–2.3)	
Cavities not determined	216 (13)	20 (15)	1.5 (0.8–2.8)	
Category of disease				
New	735 (45)	63 (47)	1	
Retreatment after first treatment regimen	748 (45)	27 (20)	0.4 (0.3–0.7)	<0.001
Failure on MDR-TB treatment	25 (2)	18 (14)	8.4 (4.3–16.2)	<0.001
Default from MDR-TB treatment	82 (5)	11 (8)	1.6 (0.8–3.1)	
Relapse after MDR-TB treatment	56 (3)	14 (11)	2.9 (1.5–5.5)	<0.001
HIV status				
HIV-negative	1282 (78)	97 (73)	1	
HIV-positive	67 (4)	16 (12)	3.2 (1.8–5.7)	<0.001
HIV status undetermined	297 (18)	20 (15)	—	
Clinically reported alcohol abuse*				
No	835 (51)	68 (51)	1	
Yes	801 (49)	64 (48)	1.0 (0.7–1.4)	
Unknown	10 (<1)	1 (1)	—	
Diabetes mellitus				
No	1594 (97)	130 (98)	1	
Yes	52 (3)	3 (2)	0.7 (0.2–2.3)	
History of incarceration				
No	1163 (71)	96 (71)	1	
Yes: currently in prison	113 (7)	7 (7)	0.8 (0.3–1.7)	
Yes: ex-prisoner	367 (22)	30 (22)	1.0 (0.6–1.5)	
Unknown	3 (<1)	0 (<1)	—	
Illegal drug use				
No	1529 (93)	114 (86)	1	
Yes: current user	26 (1)	11 (8)	5.7 (2.6–11.6)	<0.001
Yes: previous drug user	63 (4)	6 (4)	1.3 (0.5–3.0)	
Unknown	28 (2)	2 (2)	1.0 (0.2–4.1)	
Contact with MDR-TB patient				
No	1327 (81)	92 (69)	1	
Yes	309 (19)	41 (31)	1.9 (1.3–2.8)	<0.001
Unknown	10 (<1)	0 (0)	—	

*Defined as 'alcohol abuse' noted in the patient chart or by the treating physician.

MDR-TB = multidrug-resistant TB; XDR-TB = extensively drug-resistant TB; OR = odds ratio; CI = confidence interval; TB = tuberculosis; AFB = acid-fast bacilli; HIV = human immunodeficiency virus.

TABLE 3 Treatment outcomes in patients with MDR- and XDR-TB in Latvia, 2000–2010

Outcome*	MDR-TB n (%)	XDR-TB n (%)	RR (95%CI)	P value
Total enrolled for treatment	1646 (100)	133 (100)		
Cured	1103 (67)	66 (50)	0.5 (0.4–0.7)	<0.001
Completed	42 (3)	4 (3)	1.1 (0.5–3.0)	
Failure	139 (8)	39 (29)	3.7 (2.7–5.2)	<0.001
Default	250 (15)	16 (12)	0.8 (0.5–1.3)	
Transferred out	3 (<1)	0 (0)	—	
Died	109 (7)	8 (6)	0.9 (0.5–1.8)	

*Cure = treatment completed with negative cultures 18 months after culture conversion; completed treatment = treatment completed with no cultures performed; failure = ≥ 2 of the five cultures in the final 12 months of treatment show positive growth for *M. tuberculosis*, or any one of the final three cultures positive; also includes a clinical decision to terminate treatment early due to poor clinical or radiological response or adverse events; default = no attendance at the clinic for ≥ 2 months during treatment; transferred out = patient transferred to another treatment facility, with no results returned to the original treating facility; death = death due to any cause while on anti-tuberculosis treatment.

MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis; XDR-TB = extensively drug-resistant TB; RR = risk ratio; CI = confidence interval.

Details of MDR- and XDR-TB treatment are shown in Table 1. Briefly, once patients have been identified with MDR-TB, they are treated empirically with an MDR-TB regimen that may be modified depending on the DST results. Patients diagnosed with XDR-TB will receive regimens that include first-, second- and third-line drugs. Patients are managed under an expert consilium with hospitalisation dependent on smear or culture conversion, tolerance to medications and social factors. All drugs are given daily by direct observation for the entire duration of treatment, which varies from 18 to 36 months. In hospital, drug administration is daily, while out-patients in the community receive their drugs seven, six or five times a week, depending on the distance to the medical facility and the patient's drug tolerance. Boxes of drugs are given every month to medical personnel to disburse. There have been no interruptions of drug supplies to date. Standardised treatment outcomes are reported, with loss to follow-up defined as treatment interruption >2 months and failure as two or more positive cultures during the final 12 months of treatment.⁸

Patient population

All patients diagnosed and registered in the Latvian national TB registry with MDR- and XDR-TB from 1 January 2000 to 31 December 2010 were included in the study.

Data variables, sources of data and data collection

Data variables included the number of all patients registered in Latvia with TB, MDR-TB and XDR-TB each year. The following information was recorded for all patients over the 11-year period: TB registration number, age, sex, type and category of TB, presence of cavities at the start of treatment, HIV status, history of incarceration, presence/absence of diabetes mellitus, clinically reported alcoholism, drug use and contact with MDR-TB, and standardised treatment outcomes. Sources of data were the Latvia TB and MDR-TB Registers. Data were collected in an MS Excel file (Microsoft, Redmond, WA, USA) between May and December 2013.

Analysis and statistics

Data from the Excel file were exported into EpiData for analysis (version 2.2.2.182, EpiData Association, Odense, Denmark). A descriptive and trend analysis was carried out, and categorical variables were compared against outcomes of interest using the χ^2 test, unadjusted odds ratios (ORs) for baseline characteris-

tics, unadjusted relative risks (RRs) for treatment outcomes and 95% confidence intervals (CIs). Multivariable logistic regression was carried out which included all variables from the unadjusted models; as there were no appreciable differences in the significance of the variables between the models, only the unadjusted ORs and RRs are reported. Levels of significance were set at 5%.

Ethics

Approval for the study was received in 2010 from the Riga Stradins University Ethics Committee, Riga, Latvia. Ethics approval was also obtained from the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Ethics Advisory Group, Paris, France.

RESULTS

Of the 1779 patients registered over the 11-year period, 1646 had MDR-TB and 133 XDR-TB. The MDR-TB group had 1247 (76%) males; the mean age was 42 years (\pm standard deviation [SD] 12.9), while the XDR-TB group had 86 (65%) males and a mean age of 39 years (\pm 12.5). The Figure shows the trend over the 11 years among patients registered each year with MDR- and XDR-TB. MDR-TB peaked in 2001, at 240 cases, and then gradually decreased, reaching 69 cases in 2010. XDR-TB increased from 4 cases in 2000 to peak at 19 cases in 2004; since then, the number of cases per year has varied between 10 and 20. More importantly, the proportion of MDR-TB that was XDR-TB increased from 2% in 2000 to 18% in 2010.

The demographic, clinical and social characteristics of patients diagnosed with MDR- and XDR-TB over the 11-year period are shown in Table 2. Among patients with XDR-TB, and compared with MDR-TB patients, there were significantly more females, patients aged <18 years, patients who had failed or relapsed after MDR-TB treatment, HIV-infected patients, those who currently used illegal drugs, and individuals who had contact with index MDR-TB patients.

Treatment outcomes are shown in Table 3. Significantly more MDR-TB than XDR-TB patients were cured, the principal reason being a higher rate of treatment failure in XDR-TB patients. Other outcomes were not significantly different between the two groups of patients. The proportions of XDR-TB patients with an unfavourable outcome in relation to demographic, clinical and social characteristics are shown in Table 4. Among patients with unfavourable outcomes, the proportion of XDR-TB patients was significantly higher than MDR-TB patients.

TABLE 4 Demographic, clinical and social characteristics of patients with XDR-TB by unfavourable treatment outcome, Latvia, 2000–2010

Characteristics	Enrolled for treatment <i>n</i>	Unfavourable outcome* <i>n</i> (%)	RR (95%CI)	<i>P</i> value
Total	133	63 (47)		
Sex				
Male	86	48 (56)	1.7 (1.1–2.8)	<0.01
Female	47	15 (32)	1	
Age group, years				
<18	7	1 (14)	0.2 (0.1–1.5)	
18–34	43	18 (42)	0.7 (0.4–1.1)	
35–54	71	41 (58)	1	
≥55	12	3 (25)	0.4 (0.2–1.2)	
Site of TB				
Pulmonary	125	62 (50)	1	
Extra-pulmonary	4	0 (0)	—	
Both	4	1 (25)	0.5 (0.1–2.8)	
Smear status at the start of treatment				
Smear-positive	79	46 (58)	1.9 (1.2–2.8)	<0.01
Smear-negative	54	17 (32)	1	
Cavitation at start of treatment				
No cavities	23	7 (30)	1	0.02
Cavities	90	52 (58)	1.9 (0.99–3.6)	
Not determined	20	4 (20)	0.7 (0.2–1.9)	
Category of disease				
New	63	21 (33)	1	
Retreatment after first treatment regimen	27	12 (44)	1.3 (0.8–2.3)	
Failure on MDR-TB treatment	18	12 (67)	2.0 (1.2–3.2)	0.01
Default on MDR-TB treatment	11	8 (73)	2.2 (1.3–3.6)	0.01
Relapse after MDR-TB treatment	14	10 (71)	2.1 (1.3–3.5)	<0.01
HIV status				
HIV-negative	97	44 (45)	1	
HIV-positive	16	8 (50)	1.1 (0.6–1.9)	
Clinically reported alcohol abuse†				
No	68	27 (40)	1	
Yes	64	36 (56)	1.2 (0.9–1.4)	
Unknown	1	0 (0)	—	
Diabetes mellitus				
No	130	63 (49)	1	
Yes	3	0 (0)	—	
History of incarceration				
No	96	37 (39)	1	
Yes: currently in prison	7	3 (43)	1.1 (0.5–2.7)	<0.001
Yes: ex-prisoner	30	23 (77)	2.0 (1.4–2.7)	
Illegal drug use				
No	114	54 (47)	1	
Yes: current user	11	6 (55)	1.2 (0.6–2.0)	
Yes: previous drug user	6	3 (50)	1.1 (0.5–2.4)	
Unknown	2	0 (0)	—	
Contact with MDR-TB patient				
No	92	51 (55)	1	
Yes	41	12 (29)	0.5 (0.3–0.9)	<0.01

* Defined as death, default and failure on treatment.

† Defined as 'alcohol abuse' noted in the patient chart or by the treating physician.

XDR-TB = extensively drug-resistant TB; RR = risk ratio; CI = confidence interval; TB = tuberculosis; MDR-TB = multidrug-resistant TB; HIV = human immunodeficiency virus.

vourable outcomes, there were significantly more males, patients with smear-positive disease and cavities, patients who had failed, defaulted or relapsed after MDR-TB treatment, and patients with a

history of incarceration. In addition, patients who had been contacts of an MDR-TB patient had a significantly lower risk of an unfavourable outcome.

DISCUSSION

This study highlights the importance of XDR-TB in Latvia. During the 11-year study period, the absolute number of MDR-TB cases decreased in the country, while the number of XDR-TB cases peaked and then remained stable at a high level. As a result, the proportion of patients with XDR-TB increased by a factor of 10; to date nearly 20% of MDR-TB cases have extensive drug resistance.

Some key factors were associated with the development of XDR-TB. Patients who failed, defaulted or relapsed after MDR-TB treatment were at high risk of acquiring XDR-TB, particularly those who failed. This finding emphasises the need for more effective treatment regimens to avoid amplification of resistance; this includes shortening the treatment duration and using drugs with the least adverse effects to ensure better tolerability for patients and better adherence to treatment. Those with HIV infection (there are currently 4863 people living with HIV in the country) and who currently use illegal drugs were at significant risk of developing XDR-TB. These two factors are interlinked in Latvia, with HIV infection being a concentrated epidemic focused around intravenous drug use.¹⁰ A recent systematic review suggested that HIV infection in countries such as Latvia is associated with primary MDR-TB,¹¹ and where there is a growing burden of XDR-TB the same association might be expected. Finally, XDR-TB was associated with contact with an MDR-TB case. A systematic review of risk factors for XDR-TB highlights some of the same variables found in our study, but there is no mention of contact with index patients.¹² We are not sure why this might be a risk factor, but index MDR-TB patients are on treatment for long periods, during which they might fail treatment or not comply with drug regimens and are therefore at risk of developing and transmitting XDR-TB.

The cure rate of patients with XDR-TB in our study was 50%, which was lower than that observed in MDR-TB patients, mainly due to high failure rates. An unfavourable outcome was more common in males and prisoners, as has been reported in previous studies,^{13,14} and this presumably reflects poor adherence to treatment. An unfavourable outcome was also associated with more severe disease, defined as more cavities on chest radiography and smear positivity. These treatment results, however, are similar to, if not better than, those reported from other countries such as Peru,^{15,16} and they are a definite improvement on those reported in Latvia between 2000 and 2004, when cure rates were 38% and failure was at nearly 50%.⁴ It might be possible to improve treatment outcomes with newer drugs and better combinations of drugs.

The strengths of this study are the long, 11-year study period and the full nationwide sample, which make the results representative for the country. Attention was also paid to following internationally agreed recommendations for reporting on observational studies.^{17,18} However, the study also had some limitations. First, this is a report of patients registered for treatment and misses those who were diagnosed with MDR- and XDR-TB and who did not start treatment due to death, refusal or loss to follow-up. It therefore underreports the scale of the national problem. Second, some of the data for associated HIV infection were missing, as many patients, particularly those in peripheral health facilities and in prison hospitals, were not tested.

This study has important implications. First, the treatment of MDR-TB is too long and is associated with many adverse effects. Shorter, less toxic regimens are needed¹⁹ to improve adherence with less risk of creating XDR-TB. This could be further helped by

the introduction of newer drugs such as bedaquiline and delamanid.^{20,21} Second, more severe disease is associated with poorer outcomes, thus emphasising the need for earlier diagnosis of both MDR-TB and XDR-TB, and intensified case finding among MDR- and XDR-TB high-risk groups such as the HIV-infected and illegal drug users. New diagnostic technology, such as Xpert, which has been in use in Latvia since 2010, may allow more rapid diagnosis of drug-resistant TB.²² Third, it is vitally important to try and prevent the spread of airborne infections and the spread of drug-resistant TB, particularly in the health facility setting, and this requires more attention to acceptable and effective infection control measures.²² Finally, close attention to ensuring good cure rates in patients with drug-susceptible TB is needed to prevent the emergence of acquired drug-resistant disease.

In conclusion, this study highlights the substantial burden of XDR-TB in Latvia, and underscores the need for shorter, better treatment regimens for MDR-TB, earlier diagnosis, intensified case finding among high-risk groups and implementation of effective hospital infection control measures in TB facilities and other high-risk settings such as HIV facilities.

References

- 1 World Health Organization. Global tuberculosis report, 2013. WHO/HTM/TB/2013.11. Geneva, Switzerland: WHO, 2013.
- 2 The World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. anti-tuberculosis drug resistance in the world. WHO/TB/97.229. Geneva, Switzerland: WHO, 1997.
- 3 Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. *Wkly Epidemiol Rec* 2006; 81: 430–432.
- 4 Leimane V, Dravniece G, Riekstina V, et al. Treatment outcome of multidrug/ extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000–2004. *Eur Respir J* 2010; 36: 584–593.
- 5 Government of Latvia. Latvia Statistics. Health care and sport: key indicators. Riga, Latvia: Government of Latvia, 2012. www.csb.gov.lv/en/statistikas-temas/health-care-and-sport-key-indicators-30689.html Accessed July 2014.
- 6 Ministry of Health. National TB treatment guidelines, Latvia 1997. Riga, Latvia: National TB Programme, Ministry of Health, 1997.
- 7 World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420. Geneva, Switzerland: WHO, 2009.
- 8 World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva, Switzerland: WHO, 2008.
- 9 European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014. Stockholm, Sweden: ECDC, 2013. www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2014.pdf Accessed July 2014.
- 10 Balode D, Ferdats A, Dievberna I, et al. Rapid epidemic spread of HIV type 1 subtype A1 among intravenous drugs users in Latvia and slower spread of subtype B among other risk groups. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20: 245–249.
- 11 Suchindran S, Brouwer E S, van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. *PLOS ONE* 2009; 4: e5561.
- 12 De Lima B F, Tavares M. Risk factors for extensively drug-resistant tuberculosis: a review. *Clin Respir J* 2014; 8: 11–23.
- 13 Keshavjee S, Gelmanova I Y, Farmer P E, et al. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. *Lancet* 2008; 372: 1403–1409.
- 14 Miller A C, Gelmanova I Y, Keshavjee S, et al. Alcohol use and the management of multidrug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russian Federation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16: 891–896.
- 15 Mitnick C D, Shin S S, Seung K J, et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 563–574.
- 16 Bonilla C A, Crossa A, Jave H O, et al. Management of extensively drug-resistant tuberculosis in Peru: cure is possible. *PLOS ONE* 2008; 13: e2957.
- 17 von Elm E, Altman D G, Egger M, Pocock S J, Gotsche P, Vandenbroucke J P, for the STROBE initiative. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007; 370: 1453–1457.
- 18 Edgington M, Enarson D, Zachariah R, et al. Why ethics is indispensable for good-quality operational research. *Public Health Action* 2012; 2: 21–22.

- 19 Van Deun A, Maug A K J, Salim M A H, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardised treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 684–692.
- 20 Diacon A H, Donald P R, Pym A, et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 3271–3276.
- 21 Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2013; 41: 1393–1400.
- 22 Boehme C C, Nicol M P, Nabeta P, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of Xpert® MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet* 2011; 377: 1495–1505.



ДОПОЛНЕНИЕ К SORT IT: ТБ В ВОСТОЧНОЙ ЕВРОПЕ, 2012–2014

Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Латвии: тенденции, характеристики и исходы лечения

L. Kuksa,^{1,2} V. Riekstina,¹ V. Leimane,¹ I. Ozere,^{1,2} G. Skenders,¹ R. Van den Bergh,³ K. Kremer,⁴ C. D. Acosta,⁴ A. D. Harries^{5,6}<http://dx.doi.org/10.5588/pha.14.0041>

ПРЕДЫСТОРИЯ: Туберкулез (ТБ) с лекарственной устойчивостью остается важной проблемой общественного здравоохранения в Латвии.

ЦЕЛЬ: Описать тенденции, характеристики и исходы лечения зарегистрированных больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) в Латвии в период с 2000 по 2010 гг.

ДИЗАЙН: Ретроспективное национальное когортное исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Из 1779 больных 1646 (92%) имели МЛУ-ТБ, и 133 (8%) ШЛУ-ТБ. За 11 лет доля ШЛУ среди больных МЛУ-ТБ выросла с 2% до 18%. По сравнению с больными МЛУ-ТБ, у больных ШЛУ-ТБ была существенно выше вероятность неэффективного исхода лечения МЛУ-ТБ (ОШ 8,4, 95%ДИ 4,3–16,2), наличия вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (ОШ 3,2, 95%ДИ 1,8–5,7), наркотической зависимости (ОШ 5,7, 95%ДИ 2,6–11,6) или контакта с больными МЛУ-ТБ (ОШ 1,9, 95%ДИ 1,3–2,8). Показатели эффективности лечения ШЛУ-ТБ составили 50%. По сравнению с больными МЛУ-ТБ, у больных ШЛУ-ТБ риск неэффективного исхода лечения был существенно выше (29% против 8%, соответственно, $P < 0,001$). Имелась сильная связь между неблагоприятными исходами лечения и мужским полом, положительным результатом микроскопии мазка мокроты, наличием полостей в легких, неэффективным исходом, отрывом или рецидивом после предыдущего эпизода лечения МЛУ-ТБ, а также пребыванием в прошлом в местах лишения свободы.

ВЫВОД: Все больше больных МЛУ-ТБ в Латвии на сегодняшний день имеют ШЛУ. Данное исследование выявило ряд факторов риска развития ШЛУ-ТБ и неблагоприятных исходов лечения, что подчеркивает важность ранней диагностики и соответствующего лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ.

Латвия – балтийская страна в Восточной Европе с населением около 2 миллионов человек, по данным переписи, проведенной в 2011 г. Туберкулез (ТБ) – одна из основных проблем общественного здравоохранения: ежегодно регистрируется около 1000 случаев заболевания, расчетная заболеваемость ТБ составляет 53 на 100 000 населения.¹ ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ – ТБ, устойчивый как минимум к изониазиду [INH] и рифампицину [RMP]), является главной проблемой. Показатели МЛУ-ТБ в стране выросли до 14% среди новых случаев и 54% среди ранее леченных случаев в 1997 г.² С тех пор показатели в абсолютных числах уменьшились приблизительно в три раза, в 2012 г. 11% впервые выявленных больных ТБ и 32% ранее леченных больных ТБ имели МЛУ-ТБ.¹

ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ – это МЛУ-ТБ плюс устойчивость к фторхинолонам и одному из трех инъекционных препаратов второго ряда)³ был

впервые зарегистрирован в Латвии в 2000 г. С тех пор, по данным ТБ-регистра, наблюдается прогрессивное увеличение числа случаев ШЛУ-ТБ в стране. Лечение ШЛУ-ТБ сложное и дорогостоящее, состоит из препаратов первого, второго и третьего ряда, которые хуже переносятся больными, чем препараты для лечения МЛУ-ТБ. Новые противотуберкулезные препараты такие, как бедаквилин и деламанид, которые могут лечь в основу новых, эффективных схем лечения, в стране недоступны. Исследование ТБ с лекарственной устойчивостью в Латвии с 2000 г. по 2004 г. выявило плохие результаты лечения: показатели излечения ШЛУ-ТБ составили <40%.⁴

После первого отчета последующих данных исследований ШЛУ-ТБ в Латвии опубликовано не было. В настоящее время в Латвии реализуются различные меры, направленные на улучшение исходов лечения больных ШЛУ-ТБ. Тесты лекарственной чувствительности (ТЛЧ) проводятся всем больным с положительной культурой. В 2000 г. в стране начала применяться автоматизированная система ВАСТЕС™ (BD, Спаркс, Мэриленд, США) для ранней диагностики МЛУ-ТБ. Фторхинолоны последних поколений такие, как моксифлоксацин (MXF) и левофлоксацин (LFX), а также препараты третьего ряда, например, линезолид, амоксиклав/клавулановая кислота и кларитромицин включаются в схемы лечения сразу после получения результатов ВАСТЕС, свидетельствующих о пре-ШЛУ и ШЛУ. Проводится также дополнительное хирургическое лечение кавернозного туберкулеза. С 2008 г. Латвия принимает участие в многочисленных клинических исследованиях ICH-GCP (Международной конференции по гармонизации/надлежащей клинической практике). Воздействие предпринимаемых мер еще не было оценено, необходимо собрать актуальную информацию о тенденциях, бремени заболевания и исходах лечения ШЛУ-ТБ в Латвии.

Данное исследование проводилось с целью описания тенденций, характеристик и исходов лечения больных, зарегистрированных с М/ШЛУ-ТБ в Латвии за 10-и летний период с 2000 по 2010 гг.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Это было ретроспективное национальное когортное исследование больных М/ШЛУ-ТБ.

УЧРЕЖДЕНИЯ

- 1 Рижская Восточная клиническая университетская больница, Центр туберкулеза и заболеваний легких, Рига, Латвия
- 2 Рижский университет им. Страдыня, Рига, Латвия
- 3 Медицинский отдел, Брюссельский операционный центр, Médecins Sans Frontières, MSF-Люксембург, Люксембург
- 4 Программа борьбы с туберкулезом и М/ШЛУ-ТБ, Отдел инфекционных заболеваний, безопасности здоровья и окружающей среды, Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения, Копенгаген, Дания
- 5 Международный союз борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких, Париж, Франция
- 6 Лондонская школа гигиены и тропической медицины, Лондон, Соединенное Королевство

Контактное лицо

для переписки:

Liga Kuksa, Рижская Восточная клиническая университетская больница, Центр туберкулеза и заболеваний легких, Рига, Латвия.
Тел: (+37) 167 048 247.
e-mail: liga.kuksa@aslinnica.lv

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

операционное исследование; SORT IT; Европа; Латвия; ШЛУ-ТБ

Статья подана

30 апреля 2014.

Окончательная

версия принята

27 июня 2014.

ТАБЛИЦА 1 Противотуберкулезные препараты, используемые для лечения МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в Латвии

Препараты, используемые для лечения МЛУ-ТБ: EMB, PZA, офлоксацин, канамицин, CPM, РТН, циклосерин, PAS и тиацетазон.

Начальная эмпирическая схема лечения МЛУ-ТБ: 8 месяцев лечения инъекционными препаратами второго ряда (CPM), LFX, PZA, EMB, РТН, теризидоном и PAS, затем 18-и месячная поддерживающая фаза лечения LFX, PZA, EMB, РТН, теризидоном и PAS.

Индивидуализированное лечение начинается незамедлительно после получения результатов ТЛЧ.

Лечение ШЛУ-ТБ: индивидуализированное в зависимости от результатов ТЛЧ. Все больные ШЛУ-ТБ получают моксифлоксацин.

Помимо этого, наиболее часто к схеме лечения МЛУ-ТБ добавляются препараты третьего ряда: амоксициллин/клавулат, линезолид, кларитромицин и/или имипенем/циластатин.

МЛУ-ТБ = туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью; ШЛУ-ТБ = туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью; EMB = этамбутол; PZA = пиазидин; CPM = капреомицин; РТН = протионамид; PAS = пара-аминосалициловая кислота; Lfx = левофлоксацин; ТЛЧ = тесты лекарственной чувствительности.

Место проведения

Географическое местоположение

Латвия – небольшая страна в Восточной Европе, граничащая с Литвой, Эстонией, Беларусью и имеющая морскую границу со Швецией. Это страна со средним уровнем дохода, величина валового национального продукта на душу населения составляет приблизительно 8500 долларов США в год; экономика страны имеет главным образом сельскохозяйственный характер. Финансирование системы здравоохранения осуществляется в основном за счет государственного налогообложения, около 66 больниц обслуживают 2,2 миллиона человек. Средняя продолжительность жизни составляет 74 года, что является одним из самых низких показателей в Европейском регионе. Показатели клинически подтвержденной алкогольной зависимости высокие: в 2012г. в медицинских учреждениях было зарегистрировано более 20 000 случаев.⁵

Контроль ТБ

Лечение МЛУ-ТБ было начато в 1997г. после того, как программа DOTS, начатая в 1995г, охватила всю страну. Диагностика, регистрация, лечение и последующее наблюдение за всеми случаями лекарственно чувствительного и лекарственно устойчивого ТБ проводятся в соответствии с национальными руководствами, основанными на рекомендациях по лечению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).^{6–8} Диагностические услуги и лечение ТБ предоставляются бесплатно всем больным. Действует надежная система эпиднадзора и отчетности: все впервые

выявленные больные ТБ и больные, находящиеся на лечении, регистрируются в Национальном регистре туберкулеза. Больные с лабораторно подтвержденным диагнозом МЛУ-ТБ также регистрируются в базе данных больных МЛУ-ТБ, которая использовалась в качестве источника данных для данного исследования. Для отслеживания всех больных используются карты лечения, результаты лечения оперативно заносятся в регистр. Данные из лечебных учреждений на общенациональном уровне собираются и ежеквартально предоставляются в виде сводных отчетов.

В 2012г. в стране было зарегистрировано 993 случая ТБ (показатель выявляемости 87%); показатель эффективности лечения впервые выявленных больных ТБ легких с положительным мазком составил 73%. В 2012г. насчитывалось 110 больных ТБ с сочетанным вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), что отражает существенный рост данного показателя за последний год (74 пациента).⁹ Из 120 расчетных случаев МЛУ-ТБ 110 были зарегистрированы.¹

Диагностика и лечение М/ШЛУ-ТБ

С 2000г. все зарегистрированные больные ТБ обследуются культуральными методами и ТЛЧ. Все положительные культуры исследуются на лекарственную чувствительность к препаратам первого ряда; культуры, устойчивые к INH и RMP, исследуются на лекарственную чувствительность к препаратам второго ряда. ТЛЧ проводится централизованно в микобактериологической лаборатории в Рижской восточной клинической

ВЫРАЖЕНИЕ БЛАГОДАРНОСТИ

Данное исследование было проведено посредством Инициативы по подготовке и проведению структурированных исследований (SORT IT) – глобального партнерства, возглавляемого Специальной программой по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических заболеваний Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ/TDR, Женева, Швейцария). Специальная программа SORT IT, результатом которой стала данная публикация, была совместно разработана и реализована ВОЗ-TDR; Европейским региональным бюро ВОЗ (Копенгаген, Дания); Отделом операционных исследований (LUXOR), Médecins Sans Frontières (MSF), Брюссельским операционным центром, Люксембург; Центром операционных исследований, Международного союза борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких (The Union), Париж, Франция; представителем Союза в Юго-Восточной Азии, Нью Дели, Индия. Мы благодарны за поддержку страновому офису ВОЗ в Таллинне и Эстонскому национальному институту здоровья и развития (Таллинн, Эстония) за проведение рабочих совещаний. Мы также высоко ценим активное участие странового офиса ВОЗ и Министерства здравоохранения в выборе кандидатов для подготовки к проведению операционных исследований и определению исследовательских проектов. Финансирование программы осуществляло Американское агентство международного развития (USAID) посредством гранта, управление которым осуществляла ВОЗ/TDR. Дополнительная поддержка была предоставлена Европейским бюро ВОЗ, Отделом международного развития, Лондон, Соединенное Королевство и MSF. Финансирующие стороны не играли роли в разработке дизайна, сборе и анализе данных, в принятии решения о публикации или подготовке статьи.

Конфликты интересов: не заявлены.

Только авторы несут ответственность за точку зрения, выраженную в данной публикации, которая не обязательно отражает политику, решения или точку зрения ВОЗ. В соответствии с политикой ВОЗ в отношении публикации для открытого доступа всех работ, финансируемых ВОЗ или авторами/соавторами которых выступают сотрудники ВОЗ, ВОЗ сохраняет авторское право на данную публикацию на основании лицензии Creative Commons Attribution IGO (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/igo/legalcode>), разрешающей неограниченное использование материала, его распространение на любых ресурсах с указанием ссылки на ВОЗ в качестве источника информации.

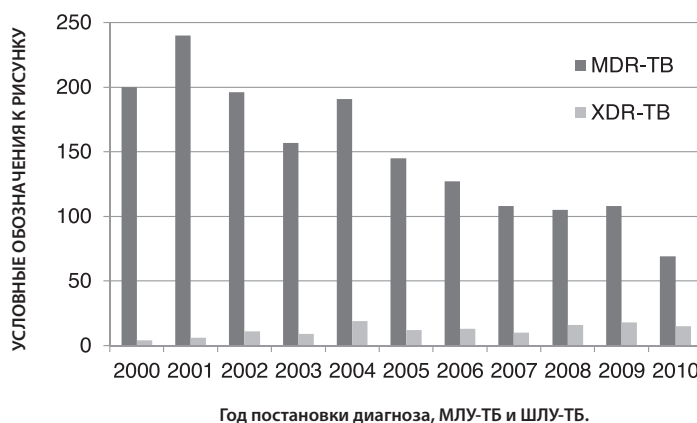


РИСУНОК Все больные МЛУ- и ШЛУ-ТБ, ежегодно регистрируемые в Латвии, 2000–2010. МЛУ-ТБ = туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью; ШЛУ-ТБ = ТБ с широкой лекарственной устойчивостью.

ТАБЛИЦА 2 Демографические, клинические и социальные характеристики больных, зарегистрированных с МЛУ- и ШЛУ-ТБ в Латвии, 2000–2010гг.

	МЛУ-ТБ n (%)	ШЛУ-ТБ n (%)	ОШ (95%ДИ)	Р значение
ВСЕГО	1646	133		
Пол				
Мужской	1247 (76)	86 (65)	1	
Женский	399 (24)	47 (35)	1,7 (1,2–2,5)	<0,01
Возрастная группа, лет				
<18	23 (1)	7 (5)	3,7 (1,5–8,9)	<0,01
18–34	453 (28)	43 (32)	1,2 (0,8–1,7)	
35–54	869 (53)	71 (54)	1	
≥55	301 (18)	12 (9)	0,5 (0,3–0,9)	0,02
Локализация ТБ				
Легочный	1530 (93)	125 (94)	1	
Внелегочный	18 (1)	4 (3)	2,7 (0,9–8,2)	
Оба	98 (6)	4 (3)	0,5 (0,2–1,4)	
Статус микроскопии мазка на начало лечения				
КУБ мазок-положительный	842 (51)	79 (59)	1	
КУБ мазок-отрицательный	804 (49)	54 (41)	0,7 (0,5–1,03)	
Наличие полостей в легких на начало лечения				
Нет полостей	378 (23)	23 (17)	1	
Полости (односторонние и двусторонние)	1052 (64)	90 (68)	1,4 (0,9–2,3)	
Полости не определены	216 (13)	20 (15)	1,5 (0,8–2,8)	
Категория заболевания				
Впервые выявленный случай	735 (45)	63 (47)	1	
Повторное лечение после лечения препаратами первого ряда	748 (45)	27 (20)	0,4 (0,3–0,7)	<0,001
Неэффективное лечение МЛУ-ТБ	25 (2)	18 (14)	8,4 (4,3–16,2)	<0,001
Отрыв от лечения МЛУ-ТБ	82 (5)	11 (8)	1,6 (0,8–3,1)	
Рецидив после лечения МЛУ-ТБ	56 (3)	14 (11)	2,9 (1,5–5,5)	<0,001
ВИЧ статус				
ВИЧ-отрицательный	1282 (78)	97 (73)	1	
ВИЧ-положительный	67 (4)	16 (12)	3,2 (1,8–5,7)	<0,001
Статус ВИЧ не определен	297 (18)	20 (15)	—	
Клинически зафиксированный алкоголизм*				
Нет	835 (51)	68 (51)	1	
Да	801 (49)	64 (48)	1,0 (0,7–1,4)	
Неизвестно	10 (<1)	1 (1)	—	
Сахарный диабет				
Нет	1594 (97)	130 (98)	1	
Да	52 (3)	3 (2)	0,7 (0,2–2,3)	
Пребывание в местах лишения свободы				
Нет	1163 (71)	96 (71)	1	
Да: в настоящее время в тюрьме	113 (7)	7 (7)	0,8 (0,3–1,7)	
Да: бывший заключённый	367 (22)	30 (22)	1,0 (0,6–1,5)	
Неизвестно	3 (<1)	0 (<1)	—	
Потребитель наркотиков				
Нет	1529 (93)	114 (86)	1	
Да: потребитель в настоящее время	26 (1)	11 (8)	5,7 (2,6–11,6)	<0,001
Да: потребитель в прошлом	63 (4)	6 (4)	1,3 (0,5–3,0)	
Неизвестно	28 (2)	2 (2)	1,0 (0,2–4,1)	
Контакт с больным МЛУ-ТБ				
Нет	1327 (81)	92 (69)	1	
Да	309 (19)	41 (31)	1,9 (1,3–2,8)	<0,001
Неизвестно	10 (<1)	0 (0)	—	

* «Алкогольная зависимость» указана в карте больного или определяется лечащим врачом.

МЛУ-ТБ = ТБ с множественной лекарственной устойчивостью; ШЛУ-ТБ = ТБ с широкой лекарственной устойчивостью; ОШ = отношение шансов; ДИ = доверительный интервал; ТБ = туберкулез; КУБ = кислотоустойчивые бактерии; ВИЧ = вирус иммунодефицита человека.

Таблица 3 Исходы лечения больных МЛУ- и ШЛУ-ТБ в Латвии, 2000–2010гг.

Исход*	МЛУ-ТБ n (%)	ШЛУ-ТБ n (%)	ОР (95%ДИ)	P значение
Всего взято на лечение	1646 (100)	133 (100)		
Вылечено	1103 (67)	66 (50)	0,5 (0,4–0,7)	<0,001
Завершили лечение	42 (3)	4 (3)	1,1 (0,5–3,0)	
Неэффективное лечение	139 (8)	39 (29)	3,7 (2,7–5,2)	<0,001
Отрыв	250 (15)	16 (12)	0,8 (0,5–1,3)	
Выбыли	3 (<1)	0 (0)	—	
Умерло	109 (7)	8 (6)	0,9 (0,5–1,8)	

* Вылечен = лечение завершено и получены отрицательные культуры спустя 18 месяцев после негативации мокроты в культуре; лечение завершено = лечение завершено, но посев не выполнялся; неэффективный исход = ≥ 2 из пяти посевов за последние 12 месяцев лечения дали положительный рост *M. tuberculosis*, или любая из последних культур оказалась положительной; также включает решение прекратить лечение больного из-за плохого клинического или рентгенологического ответа или неблагоприятных побочных явлений; отрыв = непосещение клиники в течение ≥ 2 месяцев во время лечения; выбыл = пациент переведен в другое лечебное учреждение, результаты лечения из которого не были переданы в исходное лечебное учреждение; умер = смерть по любой причине больного, находящегося на противотуберкулезном лечении.

МЛУ-ТБ = туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью; ШЛУ-ТБ = ТБ с широкой лекарственной устойчивостью; ОР = отношение рисков; ДИ = доверительный интервал.

университетской больнице, Рига, Латвия; надзор осуществляется Наднациональной референс-лабораторией в Стокгольме, Швеция. Надзор предусматривает регулярное участие во внешних проверках с целью обеспечения качества и показывает хорошие результаты. ТЛЧ к препаратам второго ряда были введены в практику обследования всех больных МЛУ-ТБ в 1998г. с использованием плотной среды Левенштейн-Йенсена и BACTEC™ 460TB (BD), которые в 2000г. были заменены системой автоматизированной детекции роста микобактерий Mycobacteria Growth Indicator Tube™ (MGIT) (BD). С 2004г. образцы диагностического материала больных с предполагаемым диагнозом МЛУ-ТБ исследуются методом обратной гибридизации с типоспецифическими зондами (LPAs) (INNO-LiPA™ Rif. TB, Innogenetics, Гент, Бельгия, с 2004 по 2006гг. и GenoType® MTBDRplus, Hain Lifesciences, Нерен, Германия, с 2006). Результаты LPA используются для модификации схемы лечения. С 2010г. также используется метод Xpert® MTB/RIF (Cepheid, Саннивейл, Калифорния, США); эмпирическое лечение препаратами второго ряда начинается незамедлительно после получения результата устойчивости к рифампицину.

Подробности лечения М/ШЛУ-ТБ представлены в таблице 1. Вкратце, после выявления МЛУ-ТБ больному назначается эмпирическое лечение МЛУ-ТБ, которое может быть изменено после получения результатов ТЛЧ. Больным, у которых был выявлен ШЛУ-ТБ, назначают схемы лечения, состоящие из препаратов первого, второго и третьего ряда. Ведение больных осуществляется врачебным консилиумом, решение о госпитализации принимается на основании негативации мокроты в мазке и культуре, переносимости противотуберкулезных препаратов и социальных факторов. Все препараты принимаются ежедневно под непосредственным наблюдением на всем протяжении лечения, длительность которого варьируется от 18 до 36 месяцев. В стационаре препараты принимаются ежедневно, в то время как на амбулаторном этапе больные принимают препараты семь, шесть или пять раз в неделю в зависимости от удаленности медицинского учреждения и переносимости препаратов больным. Упаковки препаратов ежемесячно выдаются медицинским работникам для выдачи больным. На сегодняшний день перебоев в поставке препаратов не отмечалось. Регистрируются стандартизованные исходы лечения: потерянным для дальнейшего наблюдения считается больной, прервавший лечение сроком >2 месяцев, неэффективный исход

регистрируется при двух и более положительных культурах в течение последних 12 месяцев лечения.⁸

Популяция исследования

Все диагностированные больные, зарегистрированные в Латвийском национальном ТБ регистре с М/ШЛУ-ТБ в период с 1 января 2000г. по 31 декабря 2010г., были включены в исследование.

Информационные переменные, источники и сбор данных

Информационные переменные включали число всех больных ТБ, МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, регистрируемых в Латвии ежегодно. Осуществлялся сбор следующей информации по всем больным за 11-и летний период: ТБ регистрационный номер, возраст, пол, тип и категория ТБ, наличие кавернозных полостей на начало лечения, ВИЧ статус, пребывание в местах лишения свободы, наличие/отсутствие сопутствующего сахарного диабета, клинически зафиксированный алкоголизм, употребление наркотиков, контакт с больным МЛУ-ТБ, а также стандартизованные исходы лечения. Источниками данных служили регистры ТБ и МЛУ-ТБ Латвии. Сбор данных осуществлялся в формате файла MS Excel (Microsoft, Редмонд, штат Вашингтон, США) с мая по декабрь 2013г.

Анализ и статистика

Данные из файла Excel экспортировались в статистический пакет для анализа (версия 2.2.2.182, EpiData Association, Оденсе, Дания). Проводился описательный анализ и анализ тенденций, категориальные переменные сравнивались с анализируемыми исходами с помощью критерия χ^2 , нескорректированного отношения шансов (ОШ) для исходных характеристик, нескорректированных относительных рисков (ОР) для исходов лечения и 95% доверительных интервалов (ДИ). Была проведена многомерная логистическая регрессия, включающая все переменные из нескорректированных моделей; так как в значимости переменных между моделями существенной разницы не отмечалось, фиксировались только нескорректированные ОШ и ОР. Уровни значимости были установлены на уровне 5%.

Одобрение комитетом по этике

В 2010г. было получено разрешение на проведение исследования от Комитета по этике Рижского университета им. Страдыня, Рига, Латвия. Также было получено одобрение Консультативной группы по вопросам этики Международного союза борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких, Париж, Франция.

Таблица 4 Демографические, клинические и социальные характеристики больных ШЛУ-ТБ по неблагоприятному исходу лечения, Латвия, 2000–2010гг.

Характеристики	Взято на лечение <i>n</i>	Неблагоприятный исход* <i>n</i> (%)	ОР (95%ДИ)	<i>P</i> значение
Всего	133	63 (47)		
Пол				
Мужской	86	48 (56)	1,7 (1,1–2,8)	<0,01
Женский	47	15 (32)	1	
Возрастная группа, лет				
<18	7	1 (14)	0,2 (0,1–1,5)	
18–34	43	18 (42)	0,7 (0,4–1,1)	
35–54	71	41 (58)	1	
≥55	12	3 (25)	0,4 (0,2–1,2)	
Локализация ТБ				
Легочный	125	62 (50)	1	
Внелегочный	4	0	—	
Оба	4	1 (25)	0,5 (0,1–2,8)	
Статус микроскопии мазка на начало лечения				
Мазок-положительный	79	46 (58)	1,9 (1,2–2,8)	<0,01
Мазок-отрицательный	54	17 (32)	1	
Наличие полостей в легких на начало лечения				
Нет полостей	23	7 (30)	1	0,02
Полости	90	52 (58)	1,9 (0,99–3,6)	
Не определено	20	4 (20)	0,7 (0,2–1,9)	
Категория заболевания				
Впервые выявленный случай	63	21 (33)	1	
Повторное лечение после лечения препаратами первого ряда	27	12 (44)	1,3 (0,8–2,3)	
Неэффективное лечение МЛУ-ТБ	18	12 (67)	2,0 (1,2–3,2)	0,01
Отрыв от лечения МЛУ-ТБ	11	8 (73)	2,2 (1,3–3,6)	
Рецидив после лечения МЛУ-ТБ	14	10 (71)	2,1 (1,3–3,5)	
ВИЧ статус				
ВИЧ-отрицательный	97	44 (45)	1	
ВИЧ-положительный	16	8 (50)	1,1 (0,6–1,9)	
Клинически зафиксированный алкоголизм†				
Нет	68	27 (40)	1	
Да	64	36 (56)	1,2 (0,9–1,4)	
Неизвестно	1	0 (0)	—	
Сахарный диабет				
Нет	130	63 (49)	1	
Да	3	0 (0)	—	
Пребывание в местах лишения свободы				
Нет	96	37 (39)	1	
Да: в настоящее время в заключении	7	3 (43)	1,1 (0,5–2,7)	<0,001
Да: бывший заключенный	30	23 (77)	2,0 (1,4–2,7)	
Потребление				
Нет	114	54 (47)	1	
Да: потребитель в настоящее время	11	6 (55)	1,2 (0,6–2,0)	
Да: потребитель в прошлом	6	3 (50)	1,1 (0,5–2,4)	
Неизвестно	2	0 (0)	—	
Контакт с больным МЛУ-ТБ				
Нет	92	51 (55)	1	
Да	41	12 (29)	0,5 (0,3–0,9)	<0,01

* Определяется как смерть или отрыв больного в ходе лечения или неэффективный исход лечения.

† «Алкогольная зависимость» указана в карте больного или определяется лечащим врачом.

ШЛУ-ТБ = ТБ с широкой лекарственной устойчивостью; ОР = отношение рисков; ДИ = доверительный интервал; ТБ = туберкулез; МЛУ-ТБ = ТБ с множественной лекарственной устойчивостью; ВИЧ = вирус иммунодефицита человека.

Результаты

Из 1779 больных, зарегистрированных за 11-и летний период, 1646 имели МЛУ-ТБ, и 133 – ШЛУ-ТБ. Группа больных МЛУ-ТБ включала 1247 (76%) мужчин; средний возраст которых составлял 42 года (\pm стандартное отклонение [CO] 12,⁹), группа больных ШЛУ-ТБ включала 86 (65%) мужчин, средний возраст которых составил 39 лет (\pm 12,5). Рисунок показывает тенденцию изменения показателей больных, регистрируемых ежегодно с МЛУ- и ШЛУ-ТБ, за 11-и летний период. Показатели МЛУ-ТБ достигли максимума – 240 случаев в 2001г., после чего отмечалось их постепенное снижение до 69 случаев в 2010г. Показатели ШЛУ-ТБ выросли с 4 случаев в 2000г. до максимума – 19 случаев в 2004г.; с тех пор число случаев ежегодно варьировалось от 10 до 20. Более важно то, что доля случаев МЛУ-ТБ с ШЛУ выросла с 2% в 2000г. до 18% в 2010г.

Демографические, клинические и социальные характеристики пациентов, которым был поставлен диагноз М/ШЛУ-ТБ за 11-и летний период, представлены в таблице 2. Среди больных ШЛУ-ТБ, по сравнению с больными МЛУ-ТБ, было существенно больше женщин, больных в возрасте <18 лет, пациентов, лечение МЛУ-ТБ у которых было неэффективным, случаев рецидивов после лечения МЛУ-ТБ, ВИЧ инфицированных, регулярных потребителей наркотиков и лиц, находящихся в контакте с больным МЛУ-ТБ.

Исходы лечения представлены в таблице 3. Вылечено было существенно больше больных МЛУ-ТБ, чем ШЛУ-ТБ, основной причиной этого являлся высокий показатель неэффективности лечения больных ШЛУ-ТБ. Другие исходы лечения мало отличались между двумя группами больных. Процентные доли больных ШЛУ-ТБ с неблагоприятным исходом лечения в зависимости от демографических, клинических и социальных характеристик представлены в таблице 4. Среди больных с неэффективным исходом лечения было существенно больше мужчин, пациентов с положительным результатом микроскопии мазка мокроты и наличием полостей в легких, пациентов, лечение которых было неэффективным, оторвавшихся от лечения и рецидивов после лечения МЛУ-ТБ, а также лиц, в прошлом находившихся в местах лишения свободы. Кроме того, больные, находящиеся в контакте с больным МЛУ-ТБ, имели существенно более низкий риск неблагоприятного исхода лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование подчеркивает важность проблемы ШЛУ-ТБ в Латвии. За 11-и летний период абсолютное число случаев МЛУ-ТБ в стране уменьшилось, в то время как число случаев ШЛУ-ТБ достигло своего максимума и остается на стабильно высоком уровне. Как следствие, доля больных ШЛУ-ТБ выросла в 10 раз – на сегодняшний день около 20% случаев МЛУ-ТБ имеют широкую лекарственную устойчивость.

На развитие ШЛУ-ТБ влияет ряд ключевых факторов. Неэффективно леченные, оторвавшиеся от лечения больные и случаи рецидива после лечения МЛУ-ТБ были подвержены высокому риску развития приобретенной ШЛУ особенно пациенты после неэффективного лечения. Это подчеркивает острую потребность в более эффективных схемах лечения для профилактики нарастания лекарственной устойчивости: сокращении длительности лечения и использовании препаратов, обладающих меньшим числом побочных эффектов, для лучшей переносимости больными терапии и соответственно их приверженности лечению. ВИЧ-инфицированные лица (в настоящее время в стране насчитывается 4863 человека, живущих с ВИЧ) и потребители незаконных наркотиков были подвержены существенному риску развития ШЛУ-ТБ. Эти два фактора в Латвии были взаимосвязаны, эпидемия ВИЧ инфекции в стране сконцентрирована на потребителях внутривенных наркотиков.¹⁰ Проведенный недавно систематический

обзор показал зависимость между ВИЧ инфекцией и первичным МЛУ-ТБ в таких странах, как Латвия,¹¹ поэтому при увеличении бремени ШЛУ-ТБ будет закономерной аналогичная зависимость. Наконец, была установлена связь между ШЛУ-ТБ и контактом с больным МЛУ-ТБ. Систематический обзор факторов риска развития ШЛУ-ТБ выявил ряд одинаковых переменных с теми, которые были выявлены в ходе нашего исследования, однако в нем нет упоминания о контакте с индексными пациентами.¹² Нам не совсем понятно, почему. Это вполне может быть фактором риска: индексные пациенты с МЛУ-ТБ находятся на лечении длительное время, в течение которого терапия может оказаться неэффективной, они могут нарушать режим лечения, что может приводить к развитию ШЛУ-ТБ и его дальнейшей трансмиссии.

Показатель излечения больных в нашем исследовании составил 50%, что было ниже аналогичного показателя у больных МЛУ-ТБ, главным образом из-за высоких показателей неэффективности лечения. Неблагоприятные исходы лечения чаще регистрировались у мужчин и лиц, находящихся в местах лишения свободы, как отмечалось в предыдущих исследованиях,^{13,14} предположительно, это является отражением низкой приверженности лечению. Также была установлена связь между неблагоприятным исходом и тяжестью заболевания, а именно: наличием полостей распада по результатам рентгенографии органов грудной клетки и положительным результатом микроскопии мазка мокроты. Однако эти результаты лечения аналогичны, если не лучше, результатам, полученным в других странах, например, Перу,^{15,16} и они, безусловно, лучше результатов лечения в Латвии в период с 2000 по 2004г., когда показатель излечения составлял 38%, а неэффективные исходы лечения регистрировались почти в 50% случаев.⁴ Улучшить результаты лечения возможно с помощью новых препаратов и более эффективных комбинаций лекарственных средств.

Сильные стороны исследования заключаются в длительности 11-и летнего периода наблюдений и полной общенациональной выборке, что делает результаты репрезентативными для страны. Внимание также уделялось соблюдению международных рекомендаций по отчетности о наблюдательных исследованиях.^{17,18} Однако исследование имело и ряд ограничений. Во-первых, оно включало больных, зарегистрированных для лечения, но не учитывало тех, кому был диагностирован МЛУ- и ШЛУ-ТБ, но лечение не было начато из-за смерти, отказа или потери для дальнейшего наблюдения. Таким образом, результаты не полностью отражают масштаб национальной проблемы. Во-вторых, отсутствовали некоторые данные по ВИЧ инфекции, т.к. многие больные, в частности, в медицинских учреждениях на периферии и в тюремных больницах не тестировались.

Исследование имеет важное значение. Во-первых, лечение МЛУ-ТБ очень длительное и связано с многочисленными неблагоприятными побочными явлениями. Необходимы более короткие, менее токсичные схемы для улучшения приверженности лечению и уменьшения риска развития ШЛУ-ТБ. Этому может способствовать использование новых препаратов таких, как бедаквилин и деламамид.^{20,21} Во-вторых, тяжесть заболевания связана с плохими исходами лечения, подчеркивая тем самым необходимость ранней диагностики М/ШЛУ-ТБ, наряду с более активным выявлением случаев заболевания среди групп высокого риска М/ШЛУ-ТБ таких, как ВИЧ-инфицированные и потребители незаконных наркотиков. Новый метод диагностики, например, Xpert, используемый в Латвии с 2010г., позволит ускорить диагностику лекарственно устойчивых форм ТБ.²² В-третьих, чрезвычайно важно попытаться предотвратить распространение инфекций, передаваемых воздушным путем, в том числе лекарственно устойчивого ТБ особенно в медицинских учреждениях эта проблема требует более пристального внимания для выработки приемлемых и эффективных мер инфекционного контроля.²² Наконец, необходимо уделить пристальное внимание эффективности лечения больных лекарственно чувст-

вательными формами ТБ с целью предотвращения появления лекарственной устойчивости.

В заключение отметим, что данное исследование выявило существенное бремя ШЛУ-ТБ в Латвии, подчеркнуло необходимость более коротких и эффективных схем лечения МЛУ-ТБ, ранней диагностики, более активного выявления случаев заболевания среди групп высокого риска и реализации эффективных мер контроля нозокомиальной инфекции в противотуберкулезных и других учреждениях высокого риска, включая учреждения для лечения ВИЧ инфицированных лиц.

Список литературы

- 1 World Health Organization. Global tuberculosis report, 2013. WHO/HTM/TB/2013.11. Geneva, Switzerland: WHO, 2013.
- 2 The World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. anti-tuberculosis drug resistance in the world. WHO/TB/97.229. Geneva, Switzerland: WHO, 1997.
- 3 Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. Wkly Epidemiol Rec 2006; 81: 430–432.
- 4 Leimane V, Dravniece G, Riekstina V, et al. Treatment outcome of multidrug/ extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000–2004. Eur Respir J 2010; 36: 584–593.
- 5 Government of Latvia. Latvia Statistics. Health care and sport: key indicators. Riga, Latvia: Government of Latvia, 2012. www.csb.gov.lv/en/statistikas-temas/health-care-and-sport-key-indicators-30689.html Accessed July 2014.
- 6 Ministry of Health. National TB treatment guidelines, Latvia 1997. Riga, Latvia: National TB Programme, Ministry of Health, 1997.
- 7 World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420. Geneva, Switzerland: WHO, 2009.
- 8 World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva, Switzerland: WHO, 2008.
- 9 European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014. Stockholm, Sweden: ECDC, 2013. www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2014.pdf Accessed July 2014.
- 10 Balode D, Ferdats A, Dievberna I, et al. Rapid epidemic spread of HIV type 1 subtype A1 among intravenous drugs users in Latvia and slower spread of subtype B among other risk groups. AIDS Res Hum Retroviruses 2004; 20: 245–249.
- 11 Suchindran S, Brouwer E S, van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. PLOS ONE 2009; 4: e5561.
- 12 De Lima B F, Tavares M. Risk factors for extensively drug-resistant tuberculosis: a review. Clin Respir J 2014; 8: 11–23.
- 13 Keshavjee S, Gelmanova I Y, Farmer P E, et al. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. Lancet 2008; 372: 1403–1409.
- 14 Miller A C, Gelmanova I Y, Keshavjee S, et al. Alcohol use and the management of multidrug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russian Federation. Int J Tuberc Lung Dis 2012; 16: 891–896.
- 15 Mitnick C D, Shin S S, Seung K J, et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 2008; 359: 563–574.
- 16 Bonilla C A, Crossa A, Jave H O, et al. Management of extensively drug-resistant tuberculosis in Peru: cure is possible. PLOS ONE 2008; 13: e2957.
- 17 von Elm E, Altman D G, Egger M, Pocock S J, Gøtzsche P, Vandenbroucke J P, for the STROBE initiative. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Lancet 2007; 370: 1453–1457.
- 18 Edginton M, Enarson D, Zachariah R, et al. Why ethics is indispensable for good-quality operational research. Public Health Action 2012; 2: 21–22.
- 19 Van Deun A, Maug A K J, Salim M A H, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardised treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 684–692.
- 20 Diacon A H, Donald P R, Pym A, et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 3271–3276.
- 21 Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J 2013; 41: 1393–1400.
- 22 Boehme C C, Nicol M P, Nabeta P, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of Xpert® MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. Lancet 2011; 377: 1495–1505.

Public Health Action (PHA) – голос операционных исследований.

Издаваемый Союзом по борьбе с ТБ и болезнями легких (www.theunion.org) журнал является платформой для реализации его миссии – “Решения проблем здравоохранения для бедных”. PHA публикует результаты высококачественных научных исследований, предоставляющих новые данные для решения вопросов равенства, улучшения доступности и эффективности систем здравоохранения и медицинской помощи.

е-ISSN 2220-8372

Главный редактор: Donald A Enarson, MD, Canada

Контактные данные: pha@theunion.org

Веб-сайт PHA: <http://www.theunion.org/index.php/en/journals/pha>

Статьи направлять по адресу: <http://mc.manuscriptcentral.com/pha>